

Prosjektoppgave

Oro-faciale forandringer ved HIV-infeksjon hos pediatriiske pasienter

Crossroads Community Clinic, Cape Town, Sør Afrika



**Even Granli Jokstad og Thomas Jørgen Framnes
(H-03)**

Veileder: 1 amanuensis Bente Brokstad Herlofson

Forord

Vi ønsker å takke University of Western Cape for all støtte. Spesielt Dr. Nashreen Behardien for tillatelse til å benytte resultater fra hennes doktorgradsarbeide som sammenligningsgrunnlag og for å la oss bruke hennes bilder i vår oppgave.

Stor takk til Prof. L X Stevens for hjelpen med å få i gang avtalen med Crossroads Community Clinic.

Takk til Dr. A Allie og Dr. S Padayachee til å hjelpe oss med den kliniske undersøkelsen av barna.

Takk til Crossroads Community Clinic for å stille til disposisjon lokaler og utstyr nødvendig for å få gjennomført undersøkelsene.

Sist men ikke minst takk til vår veileder Dr. odont og førsteamanuensis Bente Brokstad Herlofson

DEFINISJONER

AIDS – Aquired ImmunoDeficiency Syndrome
ANUG – Akutt Nekrotiserende Ulcerativ Gingivitt
ARV – Anti RetroVirale midler
CMV – CytoMegalo Virus
HAART – Highly Active Antiretroviral Therapy
HIV – Human Immunodeficiency Virus
HPV – Humant Papilloma Virus
LGE – Linært Gingivalt Erythem
NOS – Not Otherwise Specified
NUG – Nekrotiserende Ulcerativ Gingivitt
NUP – Nekrotiserende Ulcerativ Periodontitt
NS – Nekrotiserende Stomatitt
PH – Protease Hemmer
SLS – Sodium Lauryl Sulfat
UNAIDS – FNs program for HIV/AIDS
UWC – University of Western Cape
WHO – World Health Organization

INNLEDNING	1
AIDS Epidemiologi.....	2
Global epidemiologi	2
Funn fra FNs epidemiologiske oppdatering, 2007.....	2
Sub Sahara Afrika.....	3
Sør Afrika	4
Norge	4
Overføring av smitte ved tannbehandling.	5

DEL 1 ORO-FACIALE FORANDRINGER VED HIV-INFEKSJON HOS PEDIATRISKE PASIENTER. EN LITTERATURESTUDIE. 6

Oro-faciale forandringer ved HIV-infeksjon hos pediatriske pasienter 6

Klassifisering av oro–faciale forandringer hos ubehandlede HIV-infiserte pediatriske pasienter	6
Candidiasis	7
Pseudomembranøs candidiasis (Gruppe 1- hyppig forekomst).....	7
Erythematøs candidiasis (Gruppe 1- hyppig forekomst).....	7
Angulær keilitt (Gruppe 1- hyppig forekomst)	8
Virale infeksjoner.....	9
Herpes Simplex (Gruppe 1-Hyppig forekomst).....	9
Humant papillomavirus (Gruppe 2- mindre hyppig forekomst)	10
Cytomegalovirus (Gruppe 2- mindre hyppig forekomst).....	10
Molluscum Contagiosum (Gruppe 2- mindre hyppig forekomst).....	10
Herpes Zoster (Gruppe 2- mindre hyppig forekomst).....	11
Varicella (Gruppe 2- mindre hyppig forekomst)	11
Bakterielle Infeksjoner	12
Lineært gingivalt erythem (Gruppe 1- Hyppig forekomst).....	12
Periodontale sykdommer (Gruppe 2- mindre hyppig forekomst)	12
Nekrotiserende ulcerøs gingivitt (Gruppe 2- mindre hyppig forekomst).....	12
Nekrotiserende ulcerøs periodontitt (Gruppe 2- mindre hyppig forekomst).....	12
Nekrotiserede stomatitt (Gruppe 2- mindre hyppig forekomst).....	13
Annen etiologi	13
Hevelse av glandula parotis (Gruppe 1- Hyppig forekomst)	13
Residiverende aftøse ulcerasjoner (Gruppe1 - Hyppig forekomst).....	14
Residiverende aftøse ulcerasjoner minor type (Gruppe1 - Hyppig forekomst)	14
Residiverende aftøse ulcerasjoner major type (Gruppe1 - Hyppig forekomst).....	14
Residiverende aftøse ulcerasjoner herpetiform type (Gruppe1 - Hyppig forekomst)	15
Xerostomi (Gruppe 2-mindre hyppig forekomst)	15
Seborrhaisk dermatitt (Gruppe 2-mindre hyppig forekomst).....	15
Oro-faciale forandringer assosiert med HIV-infeksjon men sjelden forekommende hos barn	16
Hårete leukoplaki (Epstein Barr virus)	16
Idiopatisk trombocytopeni	16
Kaposi sarkom.....	16
Non – Hodgkins lymfom	16
Lymfadenopati	16

DEL 2 ORO-FACIALE FORANDRINGER PÅ PEDIATRISKE PASIENTER MED HIV-INFEKSJON UNDER HAART BEHANDLING. EN KLINISK FELT-STUDIE. .. 17

Introduksjon.....	17
Nukleoside revers transkriptasehemmere (NRTH).....	17
Nonnukleoside revers transkriptasehemmere (NNRTH)	17
Protease hemmere (PH)	18
Anbefalinger fra det Sør Afrikanske Helsedepartement om pediatrik ARV behandling	19
Materiale og metode.....	21
Studiedesign.....	21
Undersøkelsene.....	21
Inklusjonskriterier.....	22
Analyse	22
Resultater.....	22
Diskusjon	25
Egne refleksjoner	27
Referanser.....	28

Innledning

Vi var så heldige å være de første norske tannlegestudentene som fikk muligheten til å reise til Sør-Afrika på utveksling. Denne utvekslingen fant sted fra mars til juni 2007. I utvekslingsperioden på 3 måneder jobbet vi mye på det odontologiske fakultet ved University Of Western Cape, men også en del ute på skolens satelittklinikker. Disse satelittklinikkene befant seg utenfor universitetsområdet i forskjellige townships rundt Cape Town. En av disse klinikkene var Crossroads Community Clinic som tok seg av HIV-infiserte pasienter. Vi deltok i den daglige behandlingen av HIV-infiserte pasienter og mange av disse var barn.

Som tannlege i Sør Afrika er en pasient med HIV-infeksjon en del av arbeidsdagen. Sør Afrika regnes som det landet i verden med flest HIV-infiserte i 2007 i følge UNAIDS¹. Tannlegene i Sør-Afrika spiller en sentral rolle i tidlig diagnostikk av HIV-infeksjon, videre behandlingsplanlegging og smitteforebyggelse. Dette er også en relevant problemstilling for norske tannleger, fordi det anslås at det hvert år smittes over 200 personer med HIV-viruset i Norge. Nesten alle HIV-infiserte pasienter får orale symptomer og forandringer. Mange av disse pasientene kan forbli udiagnostiserte lenge og dermed være til fare for å ubevisst smitte andre. Dette kan delvis forklares ved at sykdoms-prevalensen er relativt lav i Norge og delvis fordi få leger og tannleger har klinisk erfaring med denne pasientgruppen.

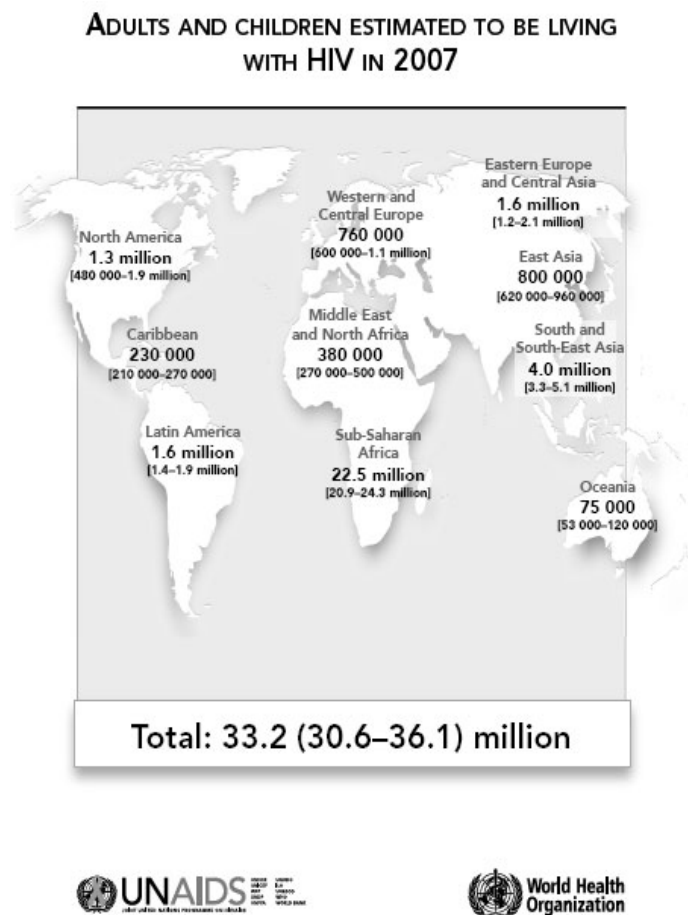
Vi tror at også tannleger i Norge kan spille en viktig rolle i tidlig diagnostikk av HIV-infeksjonen samt i å gjenkjenne tegn på sykdomsprogrediering. Som fremtidige allmennpraktiserende tannleger ønsket vi under oppholdet i Sør-Afrika å lære oss mest mulig om hvordan man skal kunne diagnostisere infeksjonen på et tidlig tidspunkt.

Vi valgte derfor som utgangspunkt for vår prosjektoppgave å studere oro-faciale forandringer på pasienter med HIV-infeksjon, med spesiell vekt på pediatriske pasienter som gjennomgikk Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) behandling.

AIDS Epidemiologi

Global epidemiologi

Antall mennesker som lever med HIV i 2007 er totalt 33.2 millioner. Av dette er det 2.5 millioner barn under 15 år. Insidensen av HIV i 2007 var på 2.5 millioner, av dette var 420 000 barn under 15 år. Totalt døde 2.1 millioner mennesker av AIDS i 2007, av dette var 330 000 barn¹.



Figur 1: Estimat av antall barn og voksne som lever med HIV i 2007. UNAIDS. AIDS epidemic update: December 2007¹

Funn fra FNs epidemiologiske oppdatering, 2007¹

Hver dag blir 6800 personer smittet av HIV-viruset og over 5700 personer dør av AIDS. Hovedårsaken til disse tallene er manglende prevensjon og behandlingstilbud. HIV-pandemien forblir den alvorligste infeksjonssykdommen i verden. Av funnene i 2007 kan man imidlertid se noen lovende funn:

- Den globale prevalensen av HIV (målt i prosent infiserte) forblir på det samme nivået selv om antallet personer øker pga lengre levetid og voksende populasjoner.
- I noen land er det reduksjon av prevalens. Elfenbenskysten, Kenya, Zimbabwe, Kambodsja og Thailand viser alle nedganger i HIV prevalens.
- Reduksjon av HIV assosierte dødsfall, trolig pga økt behandlingstilbud.
- Reduksjon av antall nye HIV infeksjoner årlig.

I 2007 var det en 16 % reduksjon av HIV-infiserte i forhold til det som ble antatt i 2006. Årsaken til dette er trolig forbedret oversikt over sykdommen i India, samt i land beliggende i sub Sahara Afrika. Siden det er betydelige ressurser som settes inn i kampen mot HIV og AIDS hvert år, er det viktig med forståelse av sykdommen. Derfor er det viktig å ha så korrekte tall på pandemien som mulig for å gjøre en så strategisk gunstig behandling som mulig. Forståelsen og kartleggingen av HIV-pandemien er, pga de store ressursene, bedre enn for mange andre globale sykdomsestimater¹.

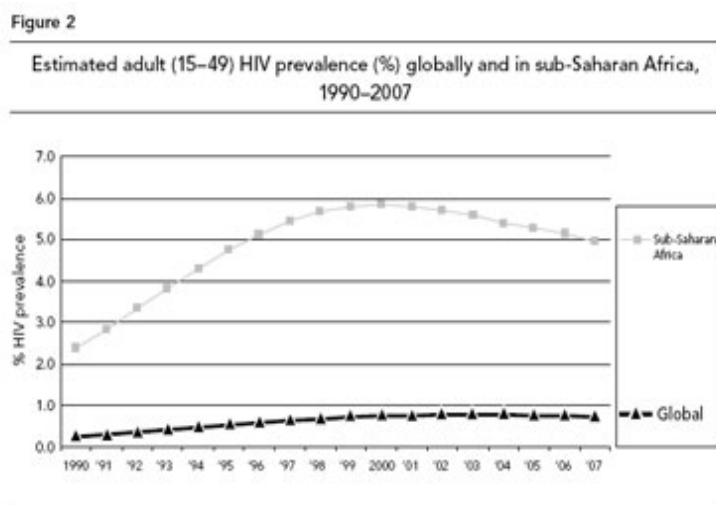
Ved undersøkelser av globale og regionale trender skiller HIV og AIDS seg i to klasser¹:

1. Generalisert epidemi i hele populasjoner, hovedsakelig i sub Sahara Afrika og spesielt i de sørligste landene.
2. Epidemien i resten av verden er primært konsentrert i risikoutsatte populasjoner som homoseksuelle menn, narkomane, prostituerte og deres partnere.

HIV-prevalens reduseres sakte over tid ved at nye infeksjoner går ned og gjennom dødsfall hos HIV-infiserte mennesker. Prevalensen kan øke gjennom økt HIV-insidens og gjennom redusert mortalitet hos HIV-infiserte mennesker på antiretroviral behandling. HIV insidens er en nøkkelparameter man ønsker å redusere. HIV og seksuell oppførsel blant unge kan gi et innblikk i utviklingen av HIV i forskjellige land. Spesielt trender i HIV-prevalens blant 15-24 år gamle gravide kvinner er interessant. Denne gruppen ser man på som relativt nylig smittet. Man antar derfor at prevalensen i denne gruppen gir et godt bilde på nasjonal prevalensen uten påvirkning fra mortalitet og antiretroviral behandling¹.

Sub Sahara Afrika

Sub Sahara Afrika (geografisk området av land som er beliggende helt eller delvis sør for Sahara ørkenen) er det området som er alvorligst rammet av HIV/AIDS - pandemien. 76 % av de estimerte 2.1 millioner dødsfall av AIDS forekom i denne regionen i 2007. 68 % av alle voksne med HIV og 90 % av barn med HIV finnes i denne regionen. Epidemien er årsak til at det finnes 11.4 millioner [10.5-14.6] foreldreløse barn i Sub Sahara Afrika. Man ser også at 61 % av voksne som lever med HIV er kvinner til forskjell fra andre land hvor menn dominerer som HIV-infiserte¹.



Figur 2: Estimert % HIV prevalens i sub-Sahara Afrika og globalt fra 1990 – 2007. UNAIDS. AIDS epidemic update: December 2007¹

Sør Afrika

Sør Afrika er ifølge UNAIDSs AIDS epidemiologiske oppdatering fra 2007¹, det landet i verden med det høyeste antall av HIV-infeksjoner med 18,8 % eller 5,5 millioner smittede mennesker. Fra oppdaterte prevalensdata ser det ut til at HIV-infeksjonsnivået er noe på vei ned. Det var 30 % infiserte gravide kvinner i 2005 og 29 % i 2006. I tillegg ser man en nedgang i HIV-prevalens blant unge gravide kvinner, noe som antyder en mulig nedgang i innsidens. Epidemien har stor regional variasjon med 15 % infiserte i Western Cape regionen, mot 39 % i KwaZulu-Natal².

Norge

Totalt var det i slutten av 2007 diagnostisert 3748 HIV-positive i Norge (2566 menn og 1221 kvinner) ifølge folkehelseinstituttet³. Det ble diagnostisert 248 nye HIV-smittede derav 166 menn og 82 kvinner. Det var en moderat nedgang fra 2006 som skyldes nedgang hos homoseksuelle smittede menn og ankomst av færre heteroseksuelt smittede innvandrere.

Tabell 1: HIV-infeksjon i Norge 1984-2007 etter smittemåte og diagnoseår³.

Smittemåte	<99	99	00	01	02	03	04	05	06	07	Total	%
Heteroseksuell	641	92	131	105	151	153	163	134	164	141	1875	49,5
-smittet mens bosatt i Norge	289	27	38	27	28	34	43	33	42	42	603	-
-smittet før ankomst Norge	352	65	93	78	123	119	120	101	122	99	1272	-
Homoseksuell	699	36	32	39	30	57	70	56	90	77	1186	31,3
Sprøytemisbruk	430	12	7	8	16	13	15	20	7	13	541	14,3
Via blod/-blodprodukt	46										46	1,2
Fra mor til barn	18	4	3	2	2	5	1	5	6	9	55	1,5
Annen/ukjent	37	3	2	3	6	10	2	4	9	8	84	2,2
Total	1871	147	175	157	205	238	251	219	276	248	3787	100,0

Menn som har sex med med menn utgjør hele 54 % av alle nye HIV-smittede i 2007. Det er allikevel en nedgang fra et rekordhøyt antall i 2006. Smittesituasjonen preges av at mange smittes på arenaer for tilfeldig eller anonym sex. Heteroseksuelt smittede deles i to grupper, fast bosatte i Norge og innvandrere med diagnosen før ankomst i Norge. Flertallet tilhører den siste gruppen. Av de som ble smittet mens bosatt i Norge er det i hovedsak smitte internt i innvandrer miljøet i Norge eller besøk i tidligere hjemland som er årsak til smitten. Flest menn smittes i utlandet, med Thailand som det klart hyppigste smittestedet for norske menn. Det påvises svært lite HIV-smitte blant heteroseksuell ungdom i Norge. I gruppen med HIV-positive før ankomst i Norge kommer flertallet fra områder i det sentrale eller østlige Afrika. De fleste fra Asia er thailandske kvinner som har kommet til Norge som ledd i familiegjenforening med norske ektemenn. Injisierende stoffmissbrukere er en gruppe med et stabilt lavt nivå av påviste HIV -positive³.

Totalt er det registrert 55 HIV perinatalt smittede barn i Norge. I 2007 ble det registrert 9 perinatalt smittede barn i Norge. Alle disse ble født i Afrika. Siste påviste tilfelle av perinatal smitte hos barn født i Norge var i 2000³.

Overføring av smitte ved tannbehandling.

I slutten av 2001 var det dokumentert 57 tilfeller av yrkesmessig smitte av HIV i USA. 85 % av disse var perkutane skader. Disse tilfellene var dokumentert med kjent overføring av serum i et yrkesmessig tilfelle. I tillegg er det registrert 138 mulige smittede. Mulige smittede defineres som sannsynlig yrkesmessig smitte uten presis dokumentert overføring av serum. I denne siste gruppen finnes det 6 tilfeller (4 % innen tannhelse). Det skilles ikke mellom tannlege og tannhelsepersonell⁴.

Potensielt smittsomt materiale inkluderer blod og andre kroppsvæsker. Smitteveier kan være perkutan skade, kontakt med slimhinne eller kontakt med ikke-intakt hud.

Alle perkutane skader representerer ikke den samme risiko for smitte. Dyp skade, skade forårsaket av synlig blodig verktøy, skade forårsaket av nåler som har vært i pasientens blodåre og smitte fra pasient som dør 2 mnd etter smitten representerer høyere risiko for smitte⁵.

Den gjennomsnittlige risiko for HIV overføring er ca 0,3 % etter en perkutan eksponering⁶. Sammenlignet med perkutan eksponering er eksponering på slimhinne og ikke-intakt hud med HIV infisert blod assosiert med lavere risiko for smitte. Den gjennomsnittlige risikoen for smitte ved eksponering på slimhinne er ca 0,09 %. Risikoen ved eksponering av ikke intakt hud er ikke kvantifisert men er trolig enda lavere enn ved slimhinne eksponering⁷.

Del 1 Oro-faciale forandringer ved HIV-infeksjon hos pediatriske pasienter. En litteraturestudie.

Oro-faciale forandringer ved HIV-infeksjon hos pediatriske pasienter

Ved en HIV/AIDS infeksjon er det en forhøyet forekomst av en rekke orale sykdommer. Disse kan være av bakteriell, viral eller fungal etiologi. De aller fleste HIV – infiserte pasienter får orale symptomer og forandringer under sykdomsforløpet, ofte på et tidlig tidspunkt. De vanligste er opportunistiske infeksjoner som Herpes Simplex – virus og Candida Albicans, men det er også en forhøyet forekomst av periodontale sykdommer, neoplasmer og andre bakterielle og virale infeksjoner. Her er en oversikt over hva man kan forvente å se hos HIV – infiserte barn og voksne.

Klassifisering av oro-faciale forandringer hos ubehandlede HIV-infiserte pediatriske pasienter

Tabell 2. Konsensus klassifisering av oro-faciale forandringer assosiert med pediatrisk HIV-infeksjon⁸.

Consensus classification of orofacial lesions associated with paediatric HIV infection (Ramos-Gomez et al, 1999)	
Group 1: Lesions commonly associated with paediatric HIV infection.	
Candidiasis	
Pseudomembranous	
Erythematous	
Angular cheilitis	
Herpes simplex virus infection	
Linear gingival erythema	
Parotid enlargement	
Recurrent aphthous ulcers	
Minor	
Major	
Herpetiform	
Group 2: Lesions less commonly associated with paediatric infection.	
Bacterial infections of oral tissues	
Periodontal diseases	
Necrotising ulcerative gingivitis	
Necrotising ulcerative periodontitis	
Necrotising stomatitis	
Seborrhoeic dermatitis	
Viral infections	
Cytomegalovirus	
Human papillomavirus	
Molluscum contagiosum	
Varicella Zoster virus	
Herpes-zoster	
Xerostomia	
Group 3: Lesions strongly associated with HIV infection but rare in children.	
Neoplasms	
Kaposi's sarcoma and non-hodgkins lymphoma	
Oral hairy leukoplakia	
Tuberculosis-related ulcers	

Samtlige presumptive og definitive kriterier er hentet fra diagnostiske kriterier fra konsensus klassifiseringen av Ramos-Gomez et al 1999⁸.

Candidiasis

Oral candidiasis er vanlig hos HIV – infiserte pasienter og er ofte forbundet med *Candida Albicans*. *Candida* er rapportert hos opptil 70 prosent av pasienter med HIV, og opptrer hyppigere ved fallende CD4- tall i senere stadium av infeksjonen. *Candida* kan være en indikasjon på sykdomsprogresjon og utvikling av AIDS. Det kliniske bildet varierer. Den vanligste formen er pseudomembranøs og erythematøs candidiasis⁹.

Pseudomembranøs candidiasis (Gruppe 1- hyppig forekomst)

Pseudomembranøs candidiasis kan man finne alle steder i munnhulen inkludert pharynx. Den opptrer som hvite, kremaktige flekker som tidvis flyter sammen til tette belegg på oral mukosa. De hvitlige forandringene består av overvekst av sopphyfer blandet med deskvamerte epitelceller. Disse lar seg lett skrape av og etterlater seg rødlig lettblødende slimhinne⁹.

Presumptive kriterier: Multifocal, nonadherent kremete hvite papiller eller plakk som kan skrapes av med minimalt trykk. Etter bortskraping etterlater det seg en erythematøs overflate. Små blødinger eller petekkier kan observeres etter fjerning av overflatisk hvitt belegg. Kan være omfattende lokalisert i hele det oropharyngeale området.

Definitiv kriterier: Pasientens respons på antifungal terapi er avgjørende for diagnose. Smear test og dyrkning av candida arter kan være nyttig, særlig hvis ikke pasienten responderer på antifungal behandling



Figur 3: Pseudomembranøs candidiasis og grav karies²⁶.

Erythematøs candidiasis (Gruppe 1- hyppig forekomst)

Erythematøs candidiasis er som oftest å finne i ganen eller tungeryggen, og i kombinasjon med den pseudomembranøse typen. Ved erythematøs candidiasis ses en uskarpt avgrenset rødlig slimhinne av forskjellig størrelse, og iblant forekommer en intens svie og brenning⁹.

Presumptive kriterier: Multiple, flate røde flekker med varierende intensitet med predileksjonssted i ganen eller dorsalt på tungen. Nonadherent, tynt, kremaktig hvit plakk kan sees samtidig med denne formen av candidiasis. Median rhomboid glossitt, en rød, jevn, depapillert flekk medio-dorsalt på tungen er en variant av denne typen candidiasis. Ømhet og "burning-mouth" symptomer kan oppleves.

Definitiv kriterier: Definitiv diagnose kan stilles ved dyrkning og påvisning av candida arter eller respons på antifungal behandling.



Figur 4: Kombinasjonscandidiasis med angulær keilitt og pseudomembranøs candidiasis²⁶.

Angulær keilitt (Gruppe 1- hyppig forekomst)

Angulær keilitt er en blandet fungal og bakteriell infeksjon som man finner i munnviken. Manifestasjonene opptrer som hissige, rødlige ulcerasjoner, og sprekkdanning i munnviken unilateralt eller bilateralt⁹.

Presumptive kriterier: Lineære røde eller ulcerative fissurer som stråler ut fra munnviken. Typiske forandringer er bilaterale og multiple små, røde papula kan sees hvis den periorale huden er involvert. Sammenheng med intraoral candidiasis er et vanlig klinisk funn. Disse forandringene er ofte ømme og tilheler sent pga. manipulering av området fra munnbevegelse.

Definitiv kriterier: Definitiv diagnose kan stilles med dyrkning og påvisning av candida arter eller respons på antifungal behandling. En samtidig stafylokokk eller streptokokk infeksjon kan være tilstedet, og bør tas hensyn til ved behandling.



Figur 5: Angulær Keilitt²⁶.

Virale infeksjoner

Herpes Simplex (Gruppe 1-Hyppig forekomst)

Herpes forårsaker både primære og sekundære residiverende infeksjoner i munnhulen. Primærherpetisk gingivostomatitt opptrer hyppigst hos barn og unge voksne. Etter primærinfeksjonen blir viruset liggende latent i ganglion trigeminale. Residiverende infeksjoner er å finne i alle aldersgrupper både ekstra- og intraoralt, men opptrer hyppigere og mer aggressivt hos HIV – infiserte pasienter enn hos friske. Residiverende herpes labialis opptrer som små vesikler med tyntflytende væskeinnhold og som rupterer og danner små skorper. Ved intraoral herpesinfeksjon fremkommer små smertefulle vesikler som rupterer og etterlater punktformige, fibrindekkede, velavgrensede nesten ustansede ulcerasjoner som kan konfluere. Sårne tilheler som oftest i løpet av 7 – 10 dager. Intraoral herpes opptrer vanligvis på keratinisert ikke-bevegelig slimhinne og oftest i den harde gane og på gingiva, men kan også opptre på tungen. Sårne kan være mer smertefulle og ha lenger tilhelingstid ved HIV – infeksjon. Det er ingen kjent sammenheng mellom herpes og progrediering av en HIV-infeksjon. Reaktivering av en herpesinfeksjon antas å kunne forverre HIV- infeksjonen på grunn av økt virusreplikasjon, og det er derfor viktig å behandle den⁹.

Presumptive kriterier: Pasienter har ofte feber, malais, forstørrede og ømme lymfeknuter samt intraorale og periorale forandringer på gingiva, harde gane og på leppen. Alle mukosale overflater kan være involvert. I starten presenterer infeksjonen seg som vesikler som senere rupterer og blir smertefulle, irregulære ulcerasjoner.

Definitiv kriterier: Konfirmasjon av diagnosen for herpetisk infeksjon kan stilles ved hjelp av laboratoriske metoder. Dette er sjeldent brukt. Viruset kan isoleres i vevskulturer. Intakte intraorale vesikler er sjeldne. Cytologisk undersøkelse viser oppblåst degenerasjon av infiserte epitel celler og ”nuclear inclusion bodies” men kan ikke identifisere viruset. Derfor er DNA hybridisering nødvendig for en definitiv diagnose.

Notat: Friske barn har ofte en rask og uproblematisk tilheling fra en herpes simplex infeksjon. HIV-infiserte barn har derimot ofte alvorlige intra- og ekstra-orale forandringer som kan føre til hospitalisering. Det er også en økt tendens til residiv og forlenget sykdomsforløp.



Figur 6: Herpes lesjoner under tilheling på lingua, labia, nese og peri-oralt vev²⁶.

Humant papillomavirus (Gruppe 2- mindre hyppig forekomst)

Forandringer assosiert med humant papillomavirus opptrer ofte på hud og slimhinner hos HIV-infiserte personer. Det er ingen kjent sammenheng mellom humant papillomavirus og progrediering av HIV-infeksjon. Imidlertid har forbedret HIV-terapi (HAART) økt forekomsten av HPV-infeksjon i munnhulen hos HIV-infiserte personer⁹. Ved et oralt papillom forstås en lokalisert, kronisk, eksofytisk hyperplasi i munnslimhinnen, som i sær skyldes hyperplasi av overflateepitelet og er fremkalt av, eller formodes fremkalt av et humant papillomavirus. Det finnes ca. 100 forskjellige papillomavirustyper hvorav kun noen av dem forekommer i papillomer¹⁰. Disse kan blant annet opptre som orale verrucae, filiforme papillomer, orale kondylomer, oralt plateepitelpapillom eller fokal epitelial hyperplasi.

Presumptive kriterier: Forhøyet, irregulære hudfargede forandringer (vorter)

Definitiv kriterier: Eksisjonsbiopsi, definitiv diagnose stilles ofte klinisk.

Notat⁷: Barn med HPV infeksjon kan utvikle verruca vulgaris, brede flate vorter samt condylomata acuminata.

Cytomegalovirus (Gruppe 2- mindre hyppig forekomst)

Infeksjon av cytomegalovirus er svært utbredt verden over, og størstedelen av den voksne befolkning har antistoffer mot CMV. Sykdomsutbrudd hos immunkompetente personer er svært sjeldne og sees da i sær hos fostre og nyfødte. Hos immunkomprimerte pasienter er sykdomsutbrudd mer alminnelig med utvikling av pneumonitt, hepatitt og feber med leukopeni som kan få alvorlige konsekvenser. Det er sjeldent og få orale manifestasjoner ved kliniske utbrudd av CMV-infeksjoner, men virus utskilles i spyttet i betydelige mengder under og lenge etter sykdomsutbruddet¹⁰.

Presumptive kriterier: Forandringer assosiert med cytomegalovirus ligner flere orale tilstander med orale ulcerasjoner, inkludert aftøse ulcerasjoner, residiverende herpes simplex virus infeksjon, nekrotiserende stomatitt og ulcerasjoner. Noen ganger kan denne infeksjonen ligne en erythematøs gingivitt.

Definitiv kriterier: Definitiv diagnose kan stilles med hjelp av dyrkning og biopsi.

Molluscum Contagiosum (Gruppe 2- mindre hyppig forekomst)

Denne sykdommen skyldes infeksjon med et stort DNA-virus av poxvirustype. Infeksjonen gir anledning til utbrud av noduli på huden, hvor de ofte er multiple. Hos HIV-infiserte kan det forekomme hundrevis av forandringer. Intraorale infeksjoner er ytterst sjeldne, men er beskrevet på tunge, kinn og leppeslimhinne, gane og på gingiva. De er en del hyppigere på prolabet, hvor de har samme utseende som på huden. I løpet av få dager utvikles små kuppelformede noduli med glatt overflate og en innsenkning på toppen. Histologisk sees en kraftig epitelhyperplasi med tettpakkede viruspartikler (molluscum-legemer) sentralt i forandringen. Disse vandrer opp i krateret, hvor de utskilles ved overflaten. Sykdommen er selvbegrensende, og prognosen er alltid god, selv om endt forløp kan strekke seg over måneder og år. Paplene forsvinner spontant uten å etterlate seg arr. I munnhulen forsvinner de raskere(ca. tre uker) enn på huden¹⁰.

Presumptive kriterier: Molluscum Contagiosum er en virusindusert forandring som forekommer på huden og slimhinne. Forandringer i munnhulen er mer sjeldne. Forandringene er små, diskre og kuppelformede. Fargen er fra perlehvitt til hudfargede.

Definitiv kriterier: Ved histologisk undersøkelse viser cellekjernen molluscum kropper, som er viralt transformerte epitelceller.



Figur 7: Molluscum Contagiosum, multiple peri-orale noduli²⁶.

Herpes Zoster (Gruppe 2- mindre hyppig forekomst)

Herpes zoster er reaktivering av varicella zoster og kan blant annet ramme ansikt og munnhule. Infeksjonen begynner med en prodromal smertefase. Det skjer så et utbrudd av små vesikler på ansiktshud, lepper og oral mukosa. Herpes zoster opptrer mer eller mindre alltid unilateralt og følger den affisierte nervebanens utbredelse som f.eks n.ophthalmicus, n.maxillaris eller n.mandibularis fra n.trigeminus. På huden dannes skorper, mens i munnhulen kan ulcerasjonene smelte sammen og danne større sår. Oftets rammes fast gingiva, tannverk kan derfor være et tidlig symptom. Infeksjonens kliniske utseende og utbredelse er patognomonisk. Nevrologiske symptomer kan etterfølge herpes zoster og kan bestå lenge etter at infeksjonen er over (postherpetisk nevralti)⁹.

Presumptive kriterier: Sekundær sykdom eller reaktivasjon av latent varicella-zoster virus. Herpes zoster er primært en tilstand som rammer eldre voksne og de som er immunkompromitert. Smerte og parestesi er prodromal symptomer. Et velavgrenset unilateral maculopapulært utslett som senere blir puss fylt og ulcerert bør gi mistanke om herpes zoster

Definitiv kriterier: Cytologisk undersøkelse påviser virusinfiserte epitelceller. Tilstanden kan forveksles med residiverende herpes simplex virus men kan skilles ved antigenesting laboratorisk.

Varicella (Gruppe 2- mindre hyppig forekomst)

Presumptive kriterier: Primær infeksjonen med et av herpes simplex virusene - varicella-zoster. Tilstanden karakteriseres med et utslett på hode, nakken og overkroppen kan akompaneres av feber, kaldsvette, malais og hodepine. Utslettet blir vesiculært, pustulært til slutt ulcerert. Med påfølgende bølger av viremier dannes flere grupper av forandringer. Når den orale mucøse membranen er involvert forsvinner vesiklene og etterfølges av multiple ulcerasjoner.

Definitiv kriterier: Nøye oppmerksomhet på sykehistorien med tanke på eksponering, type og distribusjon av forandringer leder normalt til riktig klinisk diagnose.

Bakterielle Infeksjoner

Lineært gingivalt erythem (Gruppe 1- Hyppig forekomst)

Linært gingivalt erythem, tidligere kjent som HIV-gingivitt, er den vanligste formen for HIV - assosiert periodontal sykdom hos barn.

Presumptive kriterier: Et rødflammet, 2-3 mm lineært bånd på marginale gingiva forekommende sammen med petekkie-lignende eller diffuse røde forandringer på festet- og/eller oralmukosa. Mengden erythem er disproposjonalt intenst i forhold til mengden plakk. Gingiva kan blø ved børsting og i alvorlige tilfeller spontant. Det er mest synlig buccalt i munnhulens front. Det er sjelden smerte forbundet med linært gingivalt erythem.

Definitiv kriterier: Det er ingen kjente kriterier for å sette en definitiv diagnose for linær gingivalt erythem. Tilstanden responderer ikke på vanlig hygienetiltak eller plakkfjerning. LGE kan minne om symptomer fra neutropeni. Derfor bør en blodprøve tas for evt å stille riktig diagnose.

Notat: Mikrobiologien til LGE er ikke identifisert. Basert på studier hos voksne pasienter mistenker man at *Candida albicans* kan ha etiologisk betydning i LGE også hos pediatriske pasienter.

Periodontale sykdommer (Gruppe 2- mindre hyppig forekomst)

HIV-positive har økt mottagelighet for kroniske gingivale og periodontale sykdommer sammenlignet med HIV-negative. Prevalensen av periodontalt festetap, lommedannelse, blødning og suppurasjon er høyere hos HIV-infiserte. Progrediering av pre-eksisterende periodontitt er funnet å være signifikant raskere hos HIV-positive¹¹, selv om det bakteriologisk er liten forskjell mellom en HIV-infisert pasient og en immunkompetent pasient rammet av periodontitt¹². Det er en konstant og variabel bakterieflora assosiert med nekrotiserende periodontal sykdom, hvor den konstante floran består av spirokjeter og fusobakterier¹².

Periodontalt festetap er også mer markert og avansert i de senere stadier av HIV-infeksjonen etter som antall CD4-positive T-lymfocytter faller¹¹.

HIV-infeksjon er forbundet med høyere forekomst av spesielle former for gingivale og periodontale sykdommer som sjelden opptrer hos systemisk friske personer. Blant disse er lineært gingivalt erythem, nekrotiserende ulcerøs gingivitt, periodontitt og stomatitt.

Nekrotiserende ulcerøs gingivitt (Gruppe 2- mindre hyppig forekomst)

Presumptive kriterier: Destruksjon av en eller flere interdental papiller med nekrose, ulcerasjoner og utvisking av papillen. Destruksjonen er begrenset til det marginale gingivale vevet. I det akutte stadiet er det gingivale vevet rødt og hovent med gul-grått nekrotisk vev som lett blør. Pasienter opplever symptomene som blødning fra gingiva, smerte og en karakteristisk halitose.

Definitiv kriterier: Det er ingen definitive diagnostiske kriterier for nekrotiserende ulcerativ gingivitt (NUG) eller den akutte varianten (ANUG). Diagnosen bestemmes klinisk ved respons på systemisk antibiotika og depurasjon.

Nekrotiserende ulcerøs periodontitt (Gruppe 2- mindre hyppig forekomst)

Nekrotiserende ulcerøs periodontitt (NUP) kan være et tegn på en langt fremskreden HIV – infeksjon, og kan være en aktuell markør for progrediering av HIV – infeksjon til AIDS⁹.

Presumptive kriterier: Alvorlig nekrose av bløtvev, PDL og ben over en kort periode. Pasienter opplever ofte spontan gingival blødning eller blødning ved bruk av børste, samt dyp,

verkende smerte i kjevebenet. Det siste stadiet av NUP er tydelig gingival retraksjon pga rask nedbrytning av ben og bløtvevsnekrose.

Definitiv kriterier: Det er ingen definitive diagnostiske kriterier for nekrotiserende ulcerativ periodontitt.

Notat: Det behøver ikke være dype lommer i NUP pga tap av både hardvev og bløtvev. Vevsdestruksjon kan gå over den muco-gingivale linje. NUP er kronisk, ulcerasjonene kan sees under aktive faser og være borte i roligere perioder.

Nekrotiserede stomatitt (Gruppe 2- mindre hyppig forekomst)

Presumptive kriterier: Akutte, smertefulle ulcero-nekrotiske forandringer på oral mukosa. Benvev kan bli eksponert.

Definitiv kriterier: Histologisk undersøkelse gir karakteristisk nonspesifikk ulcerasjon. Ingen spesifikk mikrobakteriell organisme har blitt identifisert som årsak for nekrotiserende stomatitt.

Notat: NUG, ANUG, NUP og NS representerer forskjellige stadier av noe som ser ut til å være den samme sykdommen. NS forekommer i de mest alvorlige tilfellene.

Annen etiologi

Hevelse av glandula parotis (Gruppe 1- Hyppig forekomst)

HIV-assosiert spyttkjertelsykdom kan ligne på Sjögrens syndrom^{13 14}. Den er karakterisert med hevelse av en eller flere spyttkjertler. Årsaken til hevelse av kjertlene kan være infiltrasjon av CD8 celler. CD8 cellene har muligheten til å ødelegge HIV – infiserte celler. Denne tilstanden kalles diffus infiltrativ lymfocytotisk syndrom og disse pasienter har en 44-ganger høyere sjanse for å utvikle et lymfom i kjertlene¹⁵. Hevelsens størrelse kan fluktuere men persisterer ofre. Spyttkjertel sykdom er vanlig assosiert med hyposalivasjon og munntørrehet og kan predisponere for karies¹⁶. Hevelse av glandula parotis forekommer ofte sent i forløpet av HIV sykdommen. HIV testing er anbefalt hos pediatriske pasienter med hevelse av glandula parotis. Hevelse av glandula parotis har blitt assosiert med sen progresjon av AIDS med en lengre gjennomsnittlig gjenværende levetid sammenlignet med andre orale manifestasjoner.

Presumptive kriterier: Unilateral eller bilateral diffus hevelse av bløtvevet med påfølgende forandring av facial profil. Kan være smertefull og assosieres med lymfoid intestinal pneumonitt.

Definitiv kriterier: Ingen kriterier er satt for en definitiv diagnose for hevelse av glandula parotis.



Figur 8: Bilateral hevelse av glandula parotis, mer uttalt på venstre side²⁶.

Residiverende aftøse ulcerasjoner (Gruppe1 - Hyppig forekomst)

Aftøse ulcerasjoner en samlebetegnelse på flere tilstander med mange ulike etiologiske lokale og generelle faktorer. Blant disse er bakenforliggende sykdommer som HIV/AIDS, Bechets syndrom, Chrons sykdom og hypersensitivitet (bakterier, virus og fødemidler). 17 prosent av den voksne befolkning har ett eller flere tilfeller i løpet av ett år. Predisponerende faktorer kan være mangel på B12 eller folinsyre, stress, menstruasjon, generell febersykdom, graviditet og røykeslutt. En annen viktig faktor kan være bruk av tannpasta med natrium lauryl sulfat (SLS). SLS reduserer den naturlige resistensen til hud og slimhinner ved blant annet økt epitelial permeabilitet og deskvamasjon, samt at det denaturerer proteiner i mucinlaget som er en viktig beskyttelse og barriere. Vi skiller mellom tre forskjellige former for aftøse ulcerasjoner: minor, major og herpetiform type¹⁷.

Residiverende aftøse ulcerasjoner minor type (Gruppe1 - Hyppig forekomst)

Presumptive kriterier: Ulcerasjoner mindre enn 5mm i diameter dekket med en pseudomembran og omringet av en erythematøs halo. Tilheler i løpet av 7-10 dager.

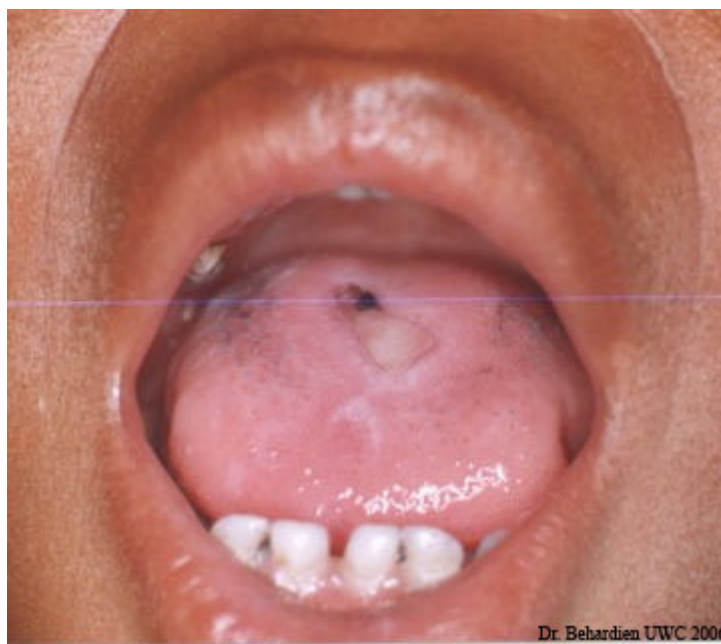
Definitiv kriterier: Rask respons på steroid behandling bekrefter diagnosen.

Notat: Aftøse ulcerasjoner kan ligne på noen former for candidiasis men vil i motsetning til candidiasis respondere på steroid behandling.

Residiverende aftøse ulcerasjoner major type (Gruppe1 - Hyppig forekomst)

Presumptive kriterier: Ligner klinisk på major recurrens aftøse ulcerasjoner men skiller seg ut ved en større diameter på forandringene. Aftene kan bli opptil 1 – 2 cm i diameter og persistere flere uker. Major recurrens aftøse ulcerasjoner er smertefulle og kan være invalidiserende, samt interferere med tygge og svelgebevegelser. Predileksjonssteder er den myke gane, buccale mucosa, tonsille området og på tungen.

Definitiv kriterier: Respons på steroid behandling.



Figur 9: Stor ulcerasjon dorsalt på lingua²⁶.

Residiverende aftøse ulcerasjoner herpetiform type (Gruppe1 - Hyppig forekomst)

Presumptive kriterier: Herpetiforme forandringer som fremkommer i grupper eller klynger med små aftøse ulcerasjoner på 1-2 mm i diameter. Disse ulcerasjonene kan vokse sammen. På samme måte som major ulcerasjoner kan den herpetiforme varianten forekomme på steder som gjør spising og snakking smertefullt.

Definitiv kriterier: Respons på steroid behandling.

Xerostomi (Gruppe 2-mindre hyppig forekomst)

Presumptive kriterier: Tørr munn og alvorlig redusert hyposalivasjon.

Definitiv kriterier: Xerostomi er langt vanligere hos HIV-infiserte barn enn hos HIV-infiserte voksne. Det kan forekomme ikke bare som et resultat av HIV infeksjonen, men også som en bivirkning av medikamentell behandling. Det er ikke dokumentert noen merkbar forandringer i gjennomsnittlig saliva produksjon hos HIV-infiserte og friske pasienter. Xerostomi kan forekomme med eller uten hevelse av glandula parotis.



Figur 10: Hyposalivasjon²⁶.

Seborrhaisk dermatitt (Gruppe 2-mindre hyppig forekomst)

Presumptive kriterier: Karakteristisk erythema og forhorning av hodebunn, huden bak ørene samt ved de nasolabiale foldene.

Definitiv kriterier: Ingen definitive kriterier

Notat: HIV-infiserte barn har ofte mange forskjellige varianter av mucocutane sykdommer. Noen er exacerbasjon av pediatriske dermatoser (for eksempel atopisk eller seborrhaisk dermatitt) eller reaksjoner på medikamenter.

Oro-faciale forandringer assosiert med HIV-infeksjon men sjelden forekommende hos barn

Hårete leukoplaki (Epstein Barr virus)

Hårete leukoplaki er å finne hos 20 prosent av pasienter med asymptomatisk HIV – infeksjon. Forandringen er forbundet med reaktivering av latent Epstein-Barr virus. Hårete leukoplaki fremstår som hvite, korrugerte, ikke – avskrapbare forandringer fremkalt på tungen lateralreder, men kan også forekomme i kinnslimhinne og i den bløte gane. Forandringene opptrer hyppigst unilateralt eller bilateralt på tungen og kan spre seg slik at hele tungeryggen dekkes. Den har ingen kjent malignt potensiale. Forekomsten av manifestasjonene øker med fallende CD4-tall. Hårete leukoplaki er korrelert med raskere progrediering av HIV-infeksjonen og ofte med utvikling av AIDS. Den er ofte candidainfisert, men gir vanligvis ingen symptomer og krever ingen behandling. Antiviral og antimykotisk behandling kan redusere forandringene⁹.

Presumptive kriterier: Hvite forandringer som ikke lar seg skrape av og har korrugerte overflater bilateralt på den laterale flaten på tungen. Forandringene kan forekomme ventralt og dorsalt på tungen og mer sjelden på buccal mucosa.

Definitiv kriterier: Forekomst av Epstein-Barr virus kan påvises histopatologisk og ved in situ DNA hybridisering. Hvis ikke disse undersøkelsene kan gjøres, gir manglende respons på antifungal terapi styrket tro på den presumptive diagnosen.

Idiopatisk trombocytopeni

Trombocytopeni er en kjent følgetilstand til HIV – infeksjon og kan skyldes HIV infiserer megakaryocytter i beinmargen. Dette hemmer dannelse av trombocytter fra disse cellene. Orale forandringer kan være den første manifestasjonen på denne tilstanden. Petekkier og ekkymoser (hematomer) kan opptre på alle slimhinner⁹.

Kaposi sarkom

Kaposi sarkom er en malign tumorform utgående fra karstrukturer og som intraoralt kan opptre primært eller som metastaser. Kaposi sarkom opptrer oftest hos menn og fremstår som røde, blå eller purpurfargede flekker eller tumores. De kan være flate eller hevet, opptre enkeltvis eller flere sammen. Flekkene sees oftest i den hårde gane, men kan opptre andre steder i munnhulen. Humant herpesvirus 8 er forbundet med Kaposi sarkom. Diagnose må gjøres histologisk⁹.

Non – Hodgkins lymfom

Diffuse, udifferensierte non – Hodgkins lymfomer er maligne tilstander som ofte er assosiert med HIV – infeksjon. De kan opptre alle steder i munnhulen og involverer både mucosa og underliggende bindevev. Forandringene kan fremstå som faste smertefrie hevelser som kan være rødlige og ulcererte. Diagnose må gjøres histologisk⁹.

Lymfadenopati

Lymfadenopati er karakteristisk for AIDS og forløpet til AIDS. Cervical lymfadenopati er trolig det vanligste funnet i hode-hals regionen ved HIV – infeksjon. Mikroskopisk finner man et lite antall T-hjelpeceller i den paracortical regionen sammen med et større antall av T-supressorceller der og i folliklene. Folliklene kan i begynnelsen være hyperplastiske men vil etter hvert trekke seg sammen til vanlig størrelse. Lymfekjertlene blir nesten eller helt funksjonsløse. Forstørrede cervicale lymfekjertler kan også være lymfomer¹⁸.

Del 2 Oro-faciale forandringer på pediatrike pasienter med HIV-infeksjon under HAART behandling. En klinisk felt-studie.

Introduksjon

De siste 10 årene har den medikamentelle behandlingen av HIV-infeksjoner forandret seg med et økt antall antiretrovirale midler (ARV), bedre dosering og økt toleranse. Optimal behandling av HIV – infeksjoner inkluderer minst 3 ARV fra minst to forskjellige klasser. Denne kombinasjonen av ARV kalles for HAART. Høydose kombinert antiretroviral behandling (HAART) ved HIV-infeksjon er så effektivt at man ofte ikke lenger kan påvise viruset i perifert blod¹⁹. Med strategiene vi har med dagens medisiner kan man effektivt kontrollere HIV og signifikant redusere morbiditet og mortalitet. Dessverre er det fortsatt ikke en kur mulig. Bruk av ARV leder til suppresjon av virologisk replikasjon og økt CD4 T celler med få bivirkninger. Dette krever over 95 % compliance til ARV regimet for effektiv viral suppresjon og økt immunologisk effekt. Monoterapi, duoterapi, sekvensiell ARV, sirkulasjon av medisiner og pauser i behandlingen er ineffektive behandlings-strategier som leder til tidligere sykdomsprogresjon og resistent opparbeidelse. Medikamentelle interaksjoner er vanlige og forsiktighet er nødvendig ved administrering av ARV som hemmer eller induserer P450 systemet²⁰.

Etter introduksjonen av HAART har barn som lever med HIV fått et bedre liv²¹. HAART har ført til en markant nedgang i både mortalitet og morbiditet. Opportunistiske infeksjoner, farten på progresjonen til AIDS og antall AIDS relaterte hospitaliseringer har gått ned^{22 23}.

Man baserer administrering av regimet basert på:

- Plasma telling av CD4+ og viral plasma konsentrasjon
- Man starter behandling før immunsuppresjon blir synelig
- Ønske om å holde viral plasma konsentrasjon så lav som mulig
- Kombinasjon av minimum tre legemidler, for eksempel to revers transkriptase hemmere og en protease hemmer.
- Forandring i regime hvis viral plasma konsentrasjon øker

Siden virus er en del av cellens metabolske apparat er det vanskelig å finne distinkte angrepspunkter for antivirale midler. Dette fører til at de antivirale midlene vi kan administrere har sin virkningsmekanisme når viruset replikeres. Antivirale midler deles i to klasser, nukleosid revers transkriptase hemmere (nrth) og non-nukleosid revers transkriptase hemmere (nnrth).

Nukleoside revers transkriptasehemmere (NRTH)

Nrth virker ved at de fosforyleres av vertcellens enzymer til en 5'-trifosfat. Denne konkurrerer med vertcellens 5'-trifosfat i transkripsjon av DNA fra viralt RNA. Bindes denne varianten av 5'-trifosfat i den voksende virale DNA avsluttes transkripsjonen (Revers transcriptase inhibitors på figur 11).

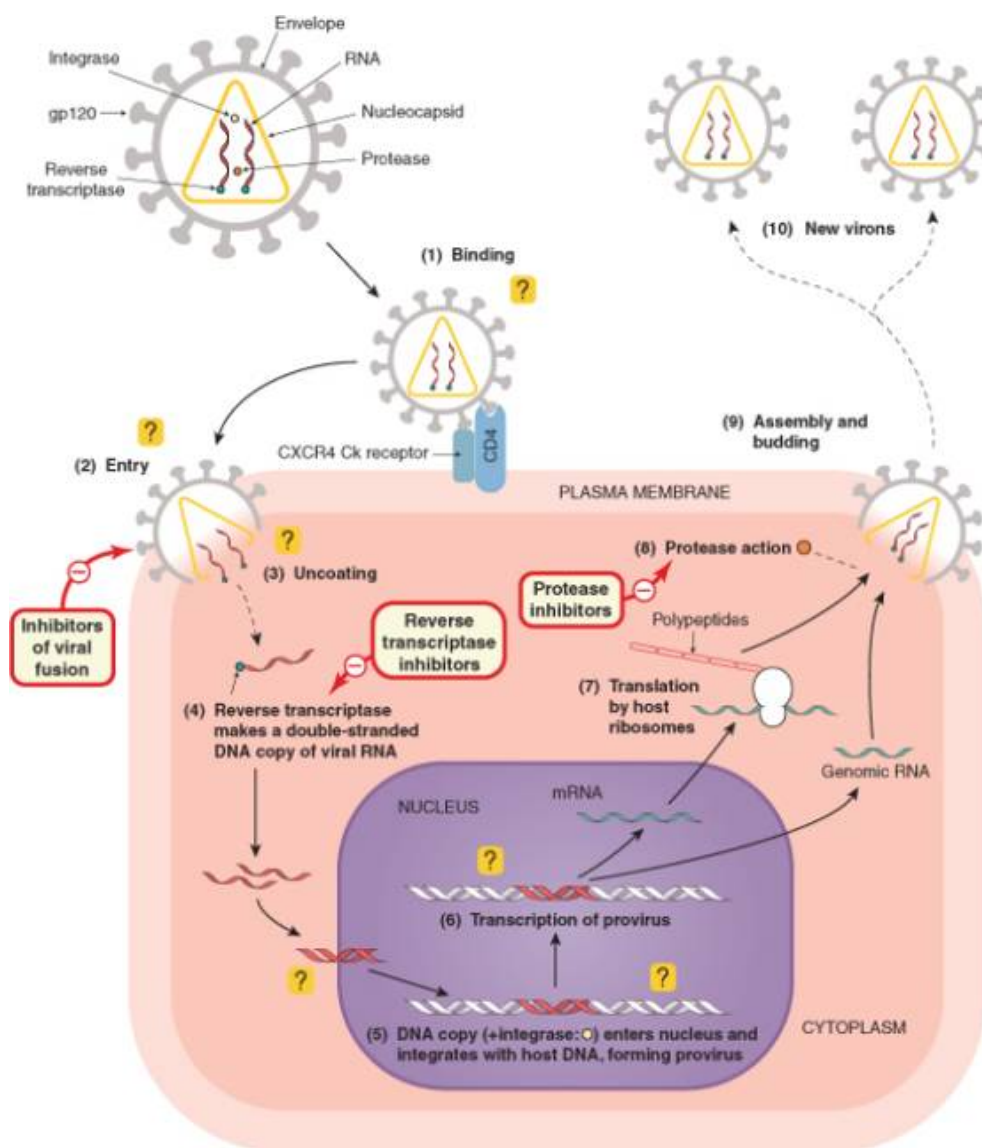
Nonnukleoside revers transkriptasehemmere (NNRTH)

Denne klassen av antivirale medikamenter binder revers transkriptasen, denaturer proteinet og forhindrer avlesing og DNA transkripsjon av virusets RNA. De fleste nnrth påvirker leverens P450 enzymer (Revers transcriptase inhibitors på figur 11).

Protease hemmere (PH)

mRNA produsert av en infisert celle transkriberes til inaktive polyproteiner før det frigjøres til nye virus. En virus spesifikk protease spalter polyproteinene til funksjonelle proteiner. Denne proteasen finnes bare i virus infiserte celler. Protease hemmere virker som antagonist mot denne proteasen (Protease inhibitors på figur 11).

En behandling består som regel av av en kombinasjon av forskjellige antivirale medikamenter. Kombinasjonen av forskjellige antivirale medikamenter kalles en "highly active antiviral therapy" eller HAART behandling. Dette regimet kan bestå av to nrth kombinert med en eller flere nnrth. Årsaken til dette er at de forskjellige legemidlene angriper virus replikasjon på 3 forskjellige punkter. De antivirale medikamentene har mange bivirkninger noe som kan lede til vanskelig compliance. Dette har ført til at man diskuterer når man skal begynne et HAART regime. Manglende compliance kan lede til utvikling av resistente virus. Kryss reaksjoner innen nrth og nnrth gjør resistente virus ekstra alvorlig .



© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

Figur 11 : "Schematic diagram of infection of CD4+ T cell by an HIV virion with the sites of action of the main two classes of drug and sites for possible new drugs." Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e – www.studentconsult.com

Anbefalinger fra det Sør Afrikanske Helsedepartement om pediatrik ARV behandling²⁴

Mål med antiretroviral behandling hos barn er å øke overlevelse og nedsette HIV relatert sykdom og mortalitet. Visse kriterier må fylles for at barn skal få ARV behandling. Dette er både medisinske og psykososiale forhold. De medisinske kriteriene går på CD4 % telling og barnets tilstand. De psykososiale forholdene er viktige for compliance til behandlingen. Det bør for eksempel være en ansvarlig voksen person som kan administrere medisinene.

Tabell 3: Pediatrik førstelinje behandling anbefalinger fra helsedirektoratet i Sør Afrika:

	6 mnd – 3 år	>3 år og >10kg
Første linje	<ul style="list-style-type: none">• Stavudine (d4T), NRTH• Lamivudine (3TC), NRTH• Lopinavir/ritonavir, PI	<ul style="list-style-type: none">• Stavudine (d4T), NRTH• Lamivudine (3TC), NRTH• Efavirenz, NNRTH

Barn må noen ganger skifte medisin fra førstelinje behandling til andre linje pga intoleranse eller alvorlige bivirkninger. Dette setter en begrensning på barnets andrelinje behandlings muligheter. Før man går over til andrelinje behandling må man være sikker på at det er tilfredsstillende compliance. Det må ikke brukes de samme medisinene i andrelinje behandlingen som ble brukt i førstelinje behandlingen.

Tabell 4: Indikasjoner for å starte andrelinje ARV behandling:

Virologisk	Klinisk	Immunologisk
<ul style="list-style-type: none">• Viral load er nær baseline• En viral load som er identifiserbar er tolerert hos barn hvis barnet CD4 tellingen holder seg høy og barnet vokser tilfredsstillende	<ul style="list-style-type: none">• Persisterende oral candidiasis som ikke svarer på behandling• Nye beviser på sykdom som ikke er assosiert med medisinsk behandling	<ul style="list-style-type: none">• En persisterende nedgang i CD4 % over 2mnd uten tuberkulose

Tabell 5: Pediatrik andrelinje behandling anbefalinger fra helsedirektoratet Sør Afrika

	6 mnd – 3 år	>3 år og >10kg
Andrelinje	<ul style="list-style-type: none">• Zidovudine (AZT), NRTH• DDI, NRTH• Nevirapine, NNRTH	<ul style="list-style-type: none">• Zidovudine (ACT), NRTH• DDI, NRTH• Lopinavir/ritonavir, PI

Disse anbefalingene følger de samme som CDC (Center for Disease Control and prevention – Department of Health and Human services - USA) anbefaler til pediatrike pasienter i USA²⁵.

De mange orale manifestasjonene og deres prevalens, redegjort for i del 1 av denne rapporten er basert i hovedsak på **ubehandlede** HIV/AIDS pasienter. Som svar på om barn og ungdoms-befolkningen som vi arbeidet med klinisk odontologisk hadde en tilsvarende

fordeling av prevalens og manifestasjons-bilde hadde en sør-afrikansk kollega, Nashreen Behardien, nylig gjennomført en tverrsnittstudie hvor dette er blitt belyst . (N Behardien, ORAL MUCOSAL AND FACIAL MANIFESTATIONS OF HIV/AIDS IN CHILDREN (CAPE PENINSULA, SOUTH AFRICA). Faculty of Dentistry, University of the Western Cape, Cape Town, South Africa. 2006²⁶). Hennes studiepopulasjon bestod av 268 HIV positive barn. Alderen varierte fra 1 mnd til 128 mnd (10 år og 8 mnd) med et snitt på 31.2 mnd (std avvik = 26.5).

Tabell 6. Prevalence of Oro-facial manifestations. Gjengitt med tillatelse fra N Behardien.

TABLE 3.2. PREVALENCE OF ORO-FACIAL MANIFESTATIONS

ORO-FACIAL MANIFESTATIONS	HIV-INFECTED CHILDREN	
	n = 268	%
INTRA-ORAL		
<i>Oral lesions</i>	188	70.1
<i>Oral candidiasis</i>	104	38.8
Combination candidiasis	22	8.2
Pseudomembranous candidiasis	98	36.6
Erythematous candidiasis	22	8.3
Hyperplastic candidiasis	5	1.9
Angular cheilitis	13	4.9
Ulceration (NOS)	15	5.6
<i>Periodontal conditions</i>	9	3.4
Necrotising stomatitis	2	0.7
Necrotising periodontitis	3	1.1
Necrotising gingivitis	3	1.1
Linear gingival erythema	1	0.4
Molluscum contagiosum	21	7.8
Herpes simplex virus infection	2	0.7
Xerostomia	8	3.0
Dento -alveolar abscess	5	2.6
EXTRAORAL		
<i>Parotid gland enlargement</i>	29	10.8
Unilateral	2	0.7
Bilateral	27	10.1
Miscellaneous	21	7.8

Tilsynelatende var det ikke gjort tilsvarende studier i pasientgrupper som gjennomgår ulike former for behandling mot HIV/AIDS. Vi ønsket derfor å klarlegge hvordan de orale manifestasjonene og deres prevalens fordelte seg på **HAART-behandlede** barna som vi behandlet.

Vi ønsket derfor å se på prevalensen av oro-faciale forandringer assosiert med HIV-infeksjon hos barn på HAART behandling i klinikken som vi arbeidet i. Vi ønsket også å sammenlikne resultatet med oro-faciale forandringer assosiert med HIV-infeksjon hos barn som **ikke hadde fått slik behandling**. Som grunnlag for denne sammenligningen fikk vi anledning til å benytte resultater fra tannlege N Behardiens doktorgradstudie fra 2006²⁶.

Materiale og metode

Studiedesign

Vår studiedesign var en tverrsnittundersøkelse utført ved Crossroads Community Clinic i Western Cape, en såkalt township I nærheten av Cape Town, Sør-Afrika.



Figur 12: Township med Crossroads Community Clinic 2007.



Figur 13: Venteværelse ved Crossroads Community Clinic, Western Cape 2007

Undersøkelsene

Gruppen vi gjorde undersøkelsen på var 25 barn fra 3 til 10 år. Undersøkelsen foregikk 11.06.07 og 18.06.07 i Crossroads Community Clinic. Det ble benyttet et mobilt lys samt to vanlige intraorale speil. Undersøkelsen fulgte WHO's retningslinjer for epidemiologiske studier av orale manifestasjoner av HIV-infeksjon²⁷.

Lepper ble undersøkt med pasientens munn lukket og åpen. Farge, tekstur og andre forandringer i munnviken ble notert. Videre ble en visuell undersøkelse av mandibelens og maxillas vestibulum utført med pasientens munn delvis åpen. Ved bruk av to hånd speil undersøktes hele buccale mucosa fra munnvik til tonsiller. Unormal pigmentering, farge, tekstur og mobilitet ble notert. Gingiva og alveolarkammer ble undersøkt fra alle sider. Videre ble tungen undersøkt dorsalt, ventralt og bilateralt. Munngulvet ble så undersøkt ved pasientens tunge elevert. Den harde og myke gane undersøktes med pasientens hode bakoverlent og tungen nedpresset med hjelp av et håndspeil. Ekstraoral undersøkelse med

palpasjon av lymfeknuter cervicalt og submentalt ble så utført. Tyggemusklatur og kjeveledd ble også inkludert i den ekstraorale undersøkelsen. Det ble ikke utført noen laboratoriske tester for påvisning av funn.



Figur 14: Klinisk undersøkelse



Figur 15: Klinisk undersøkelse

Aktuelle funn ble fotografert. Diagnoser ble satt etter anerkjente pedodontiske klassifiseringer av orale HIV-forandringer etter *Ramos-Gomez et al, 1999*⁸. på samme måte som for sammenligningsstudien.

Undersøkelsen ble gjort av undertegnede, samt to sør afrikanske instruktørtannleger ved oral medisinsk avdelingen ved UWC. Hvert barn ble undersøkt av samtlige og funn ble bestemt i konsensus.

N Behardiens doktoravhandling²⁶ baserer seg på barn fra det samme området vi undersøkte, Western Cape, samt fra det mer HIV belastede områder KwaZulu-Natal.

Inklusjonskriterier

Barnet måtte være HIV-positiv og på HAART behandling. Pasienter som enten aldri hadde vært på HAART eller hoppet av ble ekskludert fra undersøkelsen. Det var 5 tilfeller av undersøkte barn som ikke var på HAART.

Analyse

Data ble samlet inn etter metoder som beskrevet ovenfor og sammenlignet med *N Behardiens* studie²⁶. Vi har valgt å ikke gjøre noen statistisk analyse siden studieutvalget på 26 barn blir for lite. Analysen er skrevet med sammenligninger i prosent.

Resultater

Totalt ble 26 barn undersøkt. Fødselsdatoen på barna var fra perioden 1.9.1997 – 17.6.2004, med andre ord, alderen varierte fra 36 mnd (3 år) til 118 mnd (9 år 9mnd). Gjennomsnittlig alder var 81 mnd (6 år 8mnd), med standard avvik 31mnd (2 år 7mnd)

Lengden på HAART behandling varierte fra 10.07.2002 – 7.5.2007, dvs. fra 1 mnd til 59 mnd (4 år 11 mnd). Gjennomsnitt 26 mnd (2 år 2 mnd), standard avvik 18 mnd (1.5 år).

En markant lavere prevalens av oral manifestasjoner ble observert, i sammenlikning med ubehandlede pasienter. Bare et lite antall slike observasjoner ble registrert (Tabell 7) og samtlige funn er dokumentert i figurene 16 til 23.

Fordelingen av orale manifestasjoner i vårt studiemateriale er skissert i figur 24 i relasjon til tilsvarende funn i en ubehandlet pasientgruppe (matchet, historisk kohort).

Tabell 7: Funn fra vår studie

	Lokalisasjon	n=26	%
Orale Forandringer		2	7,9 %
Angulær keilitt	Bilateralt	1	3,8 %
Oral ulcerasjon	Venstre bucca	1	3,8 %
Funn utenom klassifikasjoner for orale forandringer ved en pediatrik HIV-infeksjon:			
Geografisk tunge	Dorsalt venstre lingula	1	3,8 %
Grav karies		9	34,6 %
Lymfadenopati		11	42,3 %



Figur 16: Grav karies og kronisk hyperplastisk pulpitt



Figur 17: Angulær Keilitt – facial parese



Figur 18: Grav Karies



Figur 19: Grav karies



Figur 20: Pseudomembranøs candidiasis hos 1 år gammel pasient med tuberkulose. Pasient er utenom inkluderingskriterier.



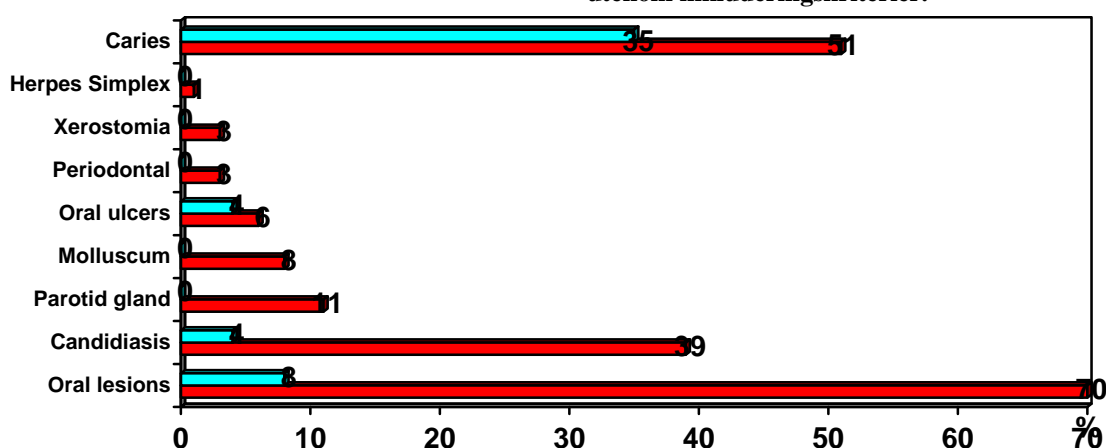
Figur 21: Geografisk tunge



Figur 22: Virus infeksjon muligens verrucum vulgaris. Pasient er utenom inkluderingskriterier.



Figur 23: Virus infeksjon muligens humant papilomavirus eller fokal epitelial hyperplasi. Pasient er utenom inkluderingskriterier.



Figur 24: Fordelingen av oral manifestasjoner blant barn med HIV/AIDS uten behandling (rødt) og med HAART behandling (turkis).

Ved sammenligning av våre resultater og *N Behardiens* funn finner vi vesentlige forskjeller. *N Behardien* viser til orale forandringer hos totalt 70,1 % (n=188) av barna, mot totalt 7,9 % (n=2) i vår studie. Videre har *N Behardien* 4,9 % (n=13) angulær keilitt og vi 3,8 % (n=1). Orale ulcerasjoner utgjør 5,6 % (n=15) hos *N Behardien* og 3,8 % (n=1) i våre funn.

Den mest hyppige forandringen i *N Behardiens* studie var oral candidiasis med 38,8 % (n=104), derav 36,6 % (n=98) pseudomembranøs candidiasis. Videre kommer 10,8 % (n=29) hevelse av glandula parotis og 7,8 % (n=21) av molluscum contagiosum. Periodontal sykdom rapporteres med en prevalens på 3,4 % (n=9), xerostomi 3 % (n=8) og herpes simplex virus infeksjon 0,7 % (n=2). I samtlige overnevnte forandringer har vi ingen funn.

Av de 26 pasientene vi så, hadde 34,6 % (n=9) grav karies og 42,3 % (n=11) lymfadenopati. Lymfadenopati regnes ikke som en oral mucosal forandring og utelates dermed i mange studier, deriblant *N Behardiens*. Karies sees heller ikke på som et funn assosiert med HIV-infeksjon. Både lymfadenopati og karies faller utenom konsensus klassifikasjonen av orale manifestasjoner ved HIV-infeksjoner av *Ramos-Gomez et al 1999*⁸. *N Behardien* har allikevel registrert behandlingskrevende karies i en eller flere flater på 51,3 % eller 97 av 189 barn. Vår undersøkelse viser en kariesprevalens på 34,6 %.

Diskusjon

Blant voksne er det rapportert at de nye medikamentelle behandlingsformer som protease hemmere gir en markant reduksjon i insidens av orale manifestasjoner. Dette sees i sammenheng med at pasientens immunforsvar blir styrket. *Hamza et al*²⁸ rapporterer i 2006 at voksne pasienter på HAART hadde signifikant lavere risiko for orale forandringer, spesielt oral candidiasis og hårete leukoplaki. *Nicolatou-Galitis et al*²⁹ rapporterte i 2004 om signifikant reduksjon av orale forandringer på HAART og mulig antifungal virkning av protease hemmere. Det er gjort mange studier på voksne pasienter og virkningen av HAART behandling er anerkjent (Anwar et al 2001³⁰, Umadevi et al 2007³¹).

Blant barn er ikke utført mange studier om orale manifestasjoner som mottar på HAART behandling. Våre funn sammenlignet med *Behardien*²⁶ tyder på at det er en tydelig reduksjon i oro-fasiale forandringer ved HIV-infeksjon hos barn på HAART behandling. Imidlertid er det farlig å trekke sikre konklusjoner på grunn av det relativt begrensede studieutvalg. Dette gjenspeiler også situasjonen med hensyn til tidligere rapporter om problemstillingen. Litteraturen gir ingen entydig svar på effekten av HAART behandling på orale manifestasjoner ved HIV-infeksjon, og på grunn av studiedesign og/eller sannsynlighet for statistisk type 2 feil på grunn av små studier^{28, 32, 33, 34}.

*Hamza et al*²⁸ fastslår i 2006 i en tverrsnittstudie fra Tanzania med 51 barn at det ikke er noen signifikant reduksjon av orale forandringer hos barn på HAART behandling. Antall barn på HAART behandling var 22, 29 barn var ikke på HAART. Dessverre gir ikke denne studien noe klart svar på om sammenligningsgruppen ikke går på ARV behandling eller ikke. Det oppgis en prevalens av forandringer på 41 % hos samtlige barn. Selv om forfatteren konstaterer at det ikke er signifikant forskjell ser man i artikkelen en tydelig tendens til at HAART gruppen har mindre forandringer enn kontrollgruppen.

*Flanagan et al*³² rapporterte i 2000 i en 3 mnd longitudinell studie med 38 barn om ingen forskjell i prevalens av orale forandringer mellom gruppen på tradisjonell ARV og HAART. Resultatet indikerer en høy prevalens av orale forandringer (79 %) tilsvarende prevalensen i ubehandlede barn (70,1 % *N Behardien*, Sør Afrika 2006). Av de 38 barna var det kun 23 barn på HAART og 15 på ARV behandling. HAART gruppen hadde lavere antall av oral candidiasis enn ARV gruppen (12 % mot 17 %).

*Khongkuntian et al*³³ observerte i 2001 i en tverrsnittundersøkelse fra Thailand med 44 barn, 15 på HAART og 29 uten medikamentell terapi, ingen forskjell i ubehandlede og HAART behandlede barn. Den samme studien rapporterer om en prevalens på 6,7 % av geografisk tunge. Dette er et funn som ikke er assosiert med pediatrik HIV-infeksjon og er trolig urelatert til HIV og AIDS. I vår undersøkelse observerte vi 1 pasient med geografisk tunge..

*Miziara et al*³⁴ rapporterer i 2008 i en retrospektiv studie fra Brasil med 459 barn, 223 på HAART og 236 ARV, om signifikant reduksjon av oro-fasiale forandringer hos barn på HAART kontra barn på ARV. Dette gjaldt bare den yngste av to grupper. Det ble ikke funnet noen forskjell i sammensetningen av orale forandringer. Tolkning av Miziaras resultatene bør sees på med en viss forsiktighet pga studiens utforming som retrospektiv tverrsnittsundersøkelse uten kontroll av tvilsomme kasus.

I de enkelte artiklene fremgår det ikke tydelig om de rapporterer forskjellene er for HAART sammenliknet med ingen behandling eller HAART kontra tradisjonell ARV behandling. Dette introduserer en bias i fortolkningen av resultatene. I studier der barn har vært på tradisjonell ARV behandling og HAART behandling kan det, i hvertfall tidligere studier, teoretisk tenkes

at de mer alvorlig infiserte barna får HAART behandling mens ARV forbeholdes mer immunkompetente pasienter. Andre bias kan være: for kort behandling av HAART, opparbeidelse av viral resistens mot protease hemmere og dårlig compliance. Det er dokumentert at utvikling av resistens hos barn på HAART er relativt vanlig (Melvin et al 1997³⁵). Vi observerer også at de to tverrsnittstudiene bare hadde et utvalg på henholdsvis 22 og 15 barn på HAART. Den longitudinelle undersøkelsen hadde 23 barn på HAART, mens det retrospektive studiet hadde 223 barn på HAART. Vår gruppe var på 26 barn og vi har valgt å ikke gjøre en statistisk analyse av resultatene fordi utvalget var for lite for en meningsfull analyse.

Et annet forhold som ikke det er fokusert så mye på er at man oftere finner grav karies hos barn med HIV-infeksjon i forhold til friske barn, spesielt i populasjoner med begrensede ressurser (Ramos-Gomez et al 2002; Naidoo et al 2004)^{36 37}. Årsaksforholdene er ikke kjent, men man tror manglende fokus på oral helse kombinert med sukkerholdige medikamenter og bruk av tåteflaske kan være en faktor. Xerostomi og hyposalivasjon kan også spille avgjørende roller³⁸. Dette ble også observert i vår studiepopulasjon hvor vi fant 35 % med grav karies, mens prevalens av grav karies blant barn uten HAART behandling var 51 %. Mangelen på data om kariesprevalens blant barn i Sørafrikanske townships tilsier at vi ikke vet om disse tallene er forhøyde eller representativt.

Det gjenstår mye forskning rundt oro-faciale forandringer hos HIV-infiserte barn da det forekommer studier med motsigende resultater. Bias som nevnt ovenfor kan være årsak til de motsigende resultatene. Det er derfor ønskelig med randomiserte prospektive studier som inkluderer diagnostiske kriterier slik at respektive funn kan sammenlignes.

Egne refleksjoner

Dette er vårt første studie, og når vi ser tilbake på det arbeidet vi har gjort er det enkelte ting vi gjerne kunne gjort annerledes. Vi er fornøyde med valg av studiedesign og utførelse av studien, men vi skulle gjerne sett at vi hadde fått en større pasientgruppe enn 23 barn. Dette er i norsk målestokk en stor gruppe ut i fra antall infiserte her hjemme. I Sør Afrika lå forholdene til rette for å få et vesentlig større utvalg. Etter å ha undersøkt mulighetene til en undersøkelse og forholdene på skolen, fikk vi tilslutt ordnet en avtale mellom UWC og Crossroads Community Clinic. Denne gikk ut på at vi fikk undersøke barna mot at vi henviste de som trengte behandling til universitetet. Dette i kombinasjon med stor sør afrikansk ineffektivitet og byråkrati innebar at vi fikk kun to uker på å hente inn pasientmaterialet vi trengte. Hvis vi hadde fått muligheten, ville vi begynt tidligere med studien.

Avslutningsvis må vi si at vi har satt umåtelig pris på at vi fikk muligheten til å reise til Sør Afrika og utføre denne studien. Når vi reiste ned visste vi at HIV/AIDS var et alvorlig globalt problem, men det å oppleve tilstandene på nært hold har endret vårt syn og holdning enormt. I løpet av våres studie traff vi utrolig mange skjønnne barn. Det er veldig trist å tenke på hvor skjev start de har fått på livet. Aldri har vi møtt mennesker som var så takknemmelige for behandlingen de fikk, og aldri har våre problemer her hjemme i Norge føltes så små. Våre tanker går spesielt til barna som viste oss en utrolig godhet, sjarm og livsglede. Vi håper at dagens og fremtidens medisiner vil gi de et langt og verdig liv.

Referanser

- ¹ UNAIDS/WHO Epidemiological Fact Sheets on HIV/AIDS and Sexually Transmitted Infections, 2006 Update. Lest 15.5.2008, URL: http://www.who.int/globalatlas/predefinedReports/EFS2006/EFS_PDFs/EFS2006_NO.pdf.
- ² Department of Health. South Africa 2007. Lest 15.5.2008, URL: <http://www.doh.gov.za/index.html>.
- ³ HIV-situasjonen i Norge per 31. desember 2007 – Folkehelseinstituttet. Lest 15.5.2008, URL: <http://www.fhi.no/artikler?id=68062>
- ⁴ Do A, Ciesielski C, Metler R, et al. Occupational acquired human immunodeficiency virus (HIV) infection: national case surveillance data during 20 years of HIV epidemic in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24(2):86-96.
- ⁵ Trapè-Cordosa M, Schenk P. Reducing percutaneous injuries at an academic health center: a 5-year-review. *Am J Infect Control* 2004; 32: 301-305.
- ⁶ Bell D. Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in the healthcare workers: an overview. *Am J Med* 1997; 102(5B): 9-15.
- ⁷ Center for Disease Control and Prevention. Update U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV and HIV and recommendations for post exposure prophylaxis. Lest 15.5.2008, URL: <http://www.cdc.gov/MMWR/preview/MMWRhtml/rr5011a.htm>.
- ⁸ Ramos-Gomez FJ, Flaitz C, Catapano P, Murray P, Milnes AR, Dorenbaum A. Classification, diagnostic criteria, and treatment recommendations for orofacial manifestations in HIV-infected pediatric patients. Collaborative Workgroup on Oral Manifestations of Pediatric HIV Infection. *J Clin Pediatr Dent* 1999; 23(2): 85-96.
- ⁹ Steinsvoll S, Herlofson BB. Orale manifestasjoner ved HIV infeksjon. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126(9): 1218-1221.
- ¹⁰ Pretorius F. Orale Virusinfeksjoner. *Nor Tannlegeforen Tid* 2003; 113: 74-83.
- ¹¹ Steinsvoll S, Aass AM. En pasient med periodontitt, oral candidasis og en uoppdaget HIV-infeksjon, *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 702-703.
- ¹² Loesche WJ, Syed SA, Laughon BE, Stoll J. The bacteriology of acute necrotizing ulcerative gingivitis. *J Periodontol* 1982; 53(4): 223-230.
- ¹³ Schjødt M, Greenspan D, Daniels TE, Nelson J, Leggott PJ, Wara DW, Greenspan JS. Parotid gland enlargement and xerostomia associated with labial sialadenitis in HIV-infected patients. *J Autoimmun* 1989; 2(4): 415-425.
- ¹⁴ Pinto A, De Rossi SS. Salivary gland disease in pediatric HIV patients: an update. *J Dent Child* 2004; 71(1):33-37.
- ¹⁵ Harris NL. Lymphoid proliferations of the salivary glands. *Am J Clin Pathol* 1999; 111(1 Suppl 1):S94-103.
- ¹⁶ Nokta M. Oral manifestations associated with HIV infection. *Curr HIV/AIDS Rep* 2008; 5(1):5-12.
- ¹⁷ Barkvoll P. Aftøs stomatitt. Lest 15.5.2008, URL: <http://www.odont.uio.no/medisin/Intern/after.pdf>
- ¹⁸ Cawson RA, Odell EW, Porter S. *Cawson's essential of oral pathology and oral medicine*. 7th edition. Churchill Livingstone, 2002.

-
- ¹⁹ Chun TW, Davey Jr. RT, Ostrowski M, Justement JS, Engel D, Mullins JI, Fauci AS. Relationship between pre-existing viral reservoirs and the re-emergence of plasma viremia after discontinuation of highly active antiretroviral therapy. *Nature Medicine* 2000; 6: 757-761.
- ²⁰ Chen LF, Hoy J, Lewin SR. Ten years of highly active antiretroviral therapy for HIV infection. *Med J Aust* 2007; 186(3): 146-151.
- ²¹ Dixon TC, Cunningham CK. Treatment of children with HIV infection. *Curr HIV/AIDS Rep* 2007; 4(2): 93-99.
- ²² Gona P, Van Dyke RB, Williams PL, Dankner WM, Chernoff MC, Nachman SA, Seage GR 3rd. Incidence of opportunistic and other infections in HIV-infected children in the HAART era. *JAMA* 2006; 296(3): 292-300.
- ²³ Resino S, Resino R, Maria Bellón J, Micheloud D, Gutiérrez MD, de José MI, Ramos JT, Fontelos PM, Ciria L, Muñoz-Fernández MA; Spanish Group of Pediatric HIV Infection. Clinical outcomes improve with highly active antiretroviral therapy in vertically HIV type-1-infected children. *Clin Infect Dis* 2006; 43(2): 243-252.
- ²⁴ National Department of Health, South Africa, National Antiretroviral Treatment Guidelines. 1st edition, 2004. Lest 15.5.2008, URL: <http://www.doh.gov.za/docs/factsheets/guidelines/artguidelines04/index.html>.
- ²⁵ The Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children convened by the National Resource Center at the François-Xavier Bagnoud Center, UMDNJ, The Health Resources and Services Administration (HRSA), and The National Institutes of Health (NIH). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Lest 15.5.2008, URL: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/pediatricguidelines.pdf>.
- ²⁶ Behardiens N. *Oral Mucosal And Facial Manifestations Of Hiv/Aids In Children . (Cape Peninsula, South Africa)*. [Thesis]. Faculty of Dentistry, University of the Western Cape, Cape Town, South Africa. 2006.
- ²⁷ Sandra L, Melnick M, et al. *A guide for epidemiological studies of oral manifestations of HIV infection*. Geneva: WHO, 1993.
- ²⁸ Hamza OJ, Matee MI, Simon EN, Kikwili E, Moshi MJ, Mugusi F, Mikx FH, Verweij PE, van der Ven AJ. Oral manifestations of HIV infection in children and adults receiving highly active anti-retroviral therapy [HAART] in Dar es Salaam, Tanzania. *BMC Oral Health* 2006; 6: 12.
- ²⁹ Nicolatou-Galitis O, Velegraki A, Paikos S, Economopoulou P, Stefaniotis T, Papanikolaou IS, Kordossis T. Effect of PI-HAART on the prevalence of oral lesions in HIV-1 infected patients. A Greek study. *Oral Dis* 2004; 10(3): 145-150.
- ³⁰ Tappuni AR, Fleming GJ. The effect of antiretroviral therapy on the prevalence of oral manifestations in HIV-infected patients: a UK study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92(6):623-638.
- ³¹ Umadevi KM, Ranganathan K, Pavithra S, Hemalatha R, Saraswathi TR, Kumarasamy N, Solomon S, Greenspan JS. Oral lesions among persons with HIV disease with and without highly active antiretroviral therapy in southern India. *J Oral Pathol Med* 2007; 36(3): 136-141.
- ³² Flanagan MA, Barasch A, Koenigsberg SR, Fine D, Houpt M. Prevalence of oral soft tissue lesions in HIV-infected minority children treated with highly active antiretroviral therapies. *Pediatr Dent* 2000; 22(4): 287-91.
- ³³ Khongkuntian P, Grote M, Isaratanan W, Piyaworawong S, Reichart PA. Oral manifestations in 45 HIV-positive children from Northern Thailand. *J Oral Pathol Med* 2001; 30(9): 549-552.
- ³⁴ Miziara ID, Weber R. Oral lesions as predictors of highly active antiretroviral therapy failure in Brazilian HIV-infected children. *J Oral Pathol Med* 2008; 37(2):99-106.
- ³⁵ Melvin AJ. Clinical, virologic and immunologic responses of children with advanced human immunodeficiency virus type 1 disease treated with protease inhibitors. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16(10): 968-974.

³⁶ Ramos-Gomez F. Dental considerations for the paediatric AIDS/HIV patient. *Oral Dis* 2002;8 Suppl 2:49-54.

³⁷ Naidoo S, Chikte U. Oro-facial manifestations in paediatric HIV: a comparative study of institutionalized and hospital outpatients. *Oral Dis* 2004; 10(1): 13-18.

³⁸ Reznik DA. Oral manifestations of HIV disease. *Top HIV Med* 2006; 13(5):143-148.